Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. Flury.

Über die Wirkung von Dichloräthylsulfid auf niedere Tiere

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Universität in München

vorgelegt von

Hellmuth Beck
Tierarzt aus Blienshofen

Würzburg
C. J. Becker Universitäts-Druckerei
1939

Gedruckt mit Genehmigung des Dekans der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

Referent: Professor Dr. Hilz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt.

Seite

A. Warum Versuche an niederen Tieren 5

B. I. Ergebnisse der Versuche an niederen Tieren aus der Literatur:

1. Theorien über den Wirkungsmechanismus der wichtigsten Kampfstoffe 7
2. Versuche mit Dichloraethylsulfid 9
3. Versuche mit Chlorpikrin 13
4. Versuche mit arsenhaltigen Kampfstoffen 13
5. Kampfstoffe als Mittel zur Schädlingsbekämpfung . . . 15
6. Wirkungsweise einiger Kampfstoffe auf das Bacterium Coli 16

II. Eigene Versuche mit Lost:

1. Versuche mit Kaulquappen 17
2. Versuche mit Daphnien 20
3. Versuche mit Ostrakoden 26
4. Versuche mit Turbellarien 27

C. Zusammenfassende Besprechung und Ergebnis 28

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548309_0188

A.

Warum Versuche an niederen Tieren?

Die experimentelle Erforschung der Kampfstoffwirkungen benutzt als Versuchsobjekte in erster Linie höhere Tiere und zwar schon allein deswegen, weil die auftretenden Symptome in diesen Fällen für die praktische Anwendung auf den Menschen günstige Parallelen bieten.

Will man aber dem Wirkungsmechanismus der verschiedenen Kampfstoffe etwas näher kommen, dann bedient man sich mit Vorteil niederer Organismen, namentlich solcher, die im Wasser leben; denn gerade bei diesen Formen dürften Veränderungen im Zelleben am augenfälligsten in Erscheinung treten.

Von amerikanischer Seite wurde die Frage angeschnitten, ob man nicht niedere Tiere, wie beispielsweise Schnecken als eine Art „Gasindikatoren" für den Ernstfall verwenden könnte. Von deutscher Seite endlich wurde nach dem großen Kriege darauf hingewiesen, die Kampfstoffe als Mittel zur Schädlingsbekämpfung heranzuziehen; die Priorität des Gedankens der Verwendung der Kampfgase zu diesen friedlichen Zwecken liegt zweifelsfrei, wie die Franzosen selbst angeben, auf deutscher Seite.

B.

I. Ergebnisse der Versuche an niederen Tieren aus der Literatur.

In der großen Kampfstoffliteratur nun findet man ein sehr umfassendes Sammelmaterial, das sich namentlich stützt auf Beobachtungen von Versuchen an Mensch und Tier; vom Einsatz der ersten Giftstoffe als Kampfstoffe — vgl. Tabelle I — bis zum heutigen Tage war man unermüdlich am Werk, den auftretenden Schädigungen entgegenzuarbeiten bzw. aufgetretene Schädigungen zu heilen oder doch mindestens zu lindern. Diese Aufgabe nun kann, wenn auch noch nicht als vollständig, so doch als hinreichend zufriedenstellend gelöst betrachtet werden.

Tabelle I. Übersichtstafel der wichtigsten chemischen Kampfstoffe des Weltkrieges. (24)

Chemischer Name	Militärische Bezeichnung oder bekannter Deckname	Physikal. Beschaffenheit bei 15° C	Dampfdichte	Siedepunkt	Verhalten gegen Wasser
Äthyldichlorarsin	Gelbkreuz 1 Grünkreuz 3 Dick	flüssig	6,06	+156	zersetzlich
Akrolein	Papite	flüssig	1,94	+52,4	löslich aber unzersetzlich
Benzylbromid	Cyclite	flüssig	5,90	+210	beständig
Bromeceton	B=-Stoff	flüssig	4,75	+136	beständig
Brommethyläthylketon	Bn=Stoff	flüssig	5,20	+145	beständig
Chlor	Bertholite	gasförmig	2,50	— 34	Salzsäurebildung
Chloraceton	—	flüssig	3,20	+119	beständig
Chloraeetophenon	CN=Stoff	fest	—	+245	wenig löslich
Chlorpikrin	Klop Grünkreuz 1	flüssig	5,64	+113	beständig
Chlorvinyldichlorarsin	Lewisit	flüssig	—	+190	leicht zersetzlich
Dichlordiäthylsulfid	Gelbkreuz Lost, Yperite Mustard-Gas	flüssig	5,50	+217	allmählich zersetzlich
Dimethylsulfat	D=Stoff Rationite	flüssig	4,40	+188	langsam zersetzlich
Diphenylaminarsinchlorid	Adamsit	fest	9,60	+410	langsam zersetzlich
Diphenylarsinchlorid	Blaukreuz Clark 1	fest	9,17	+ 33	zersetzlich, giftige Zersetzungsprod.
Diphenylarsincyanid	Blaukreuz Clark 2	fest	8,80	+346	zersetzlich, giftige Zersetzungsprod.
Methylschwefelsäurechlorid	Villantite	flüssig	4,50	+133	langsam zersetzlich
Monochlormethylchloroformiat	Palite	flüssig	4,50	+107	sehr zersetzlich
Perchlorameisensäuremethylester	Perstoff, Diphosgen, Superpalite	flüssig	6,90	+127	sehr rasch zersetzlich
Phosgen	Collongite	gasförmig	3,50	+ 8,2	sehr schnell zersetzl
Xylylbromid	T=Stoff Fliedergas Eldergas	flüssig	8,50	+215	ziemlich beständig sehr langsame Zersetzung
Zyanwasserstoffsäure	Vincennite Manganite	flüssig	0,93	+26,5	allmähliche Ameisensäurebildung

1. Theorien über die Wirkungsweise der wichtigsten Kampfstoffe.

Nach all diesen Erfolgen auf dem Gebiete der Therapie soll und darf jedoch keineswegs die letzte, und im Grunde genommen die vielleicht wichtigste Frage übergangen werden, namentlich was den Wirkungsmechanismus des Gelbkreuzes anlangt, nämlich die Frage: „Worin beruht denn letzten Endes die Wirksamkeit der verschiedenen Kampfstoffgruppen, nehmen die chemischen Kampfstoffe eine Sonderstellung unter den Giften ein, oder kommt ihnen eine besondere, gewissermaßen verfeinerte Spezifität zu?“ (Flury).

Flury (7) sagt hierüber: wenn wir an die Prüfung solcher Fragen gehen, beginnen wir am zweckmäßigsten bei der Zelle, denn die Kampfstofftoxikologie muß, wie jede biologische Wissenschaft, von dieser ausgehen. Bei den Hauptvertretern der Kampfstoffe ist eine Schädigung der Zellatmung festgestellt, wobei neben der „Hauptatmung“ die sogenannte „Nebenatmung“, die durch Fermente, bzw. Katalysatoren vermittelt wird, nicht übergangen werden darf, wenn auch nicht alle Giftgase eine Hemmung bedingen. Da alles Leben auf Fermentwirkung beruht, ist es selbstverständlich, daß es sich bei den Kampfgaswirkungen vornehmlich um Fermentwirkungen handeln wird und hier wird letzten Endes auch das Wesen der Protoplasmagifte als „Zellgift“ zu suchen sein.

Daß der primäre Angriffspunkt wohl im Nervensystem gesucht werden darf, müssen wir nach den allgemein gültigen pharmakologischen Erfahrungen annehmen, da sich die Kampfstoffe als organische, lipoidlösliche Stoffe in erster Linie im Nervensystem anreichern. — Diese Ansicht Flurys findet eine wesentliche Bekräftigung durch die Versuche von Laqueur und Magnus (17), die einwandfrei nachweisen konnten, daß es im Anschluß an die Phosgenvergiftung bei Tieren zu einer Erregung der Vagusnerven kommt und daß nach doppelseitiger Vagotomie eine nachfolgende Phosgenvergiftung in der Mehrzahl der Fälle keine oder nur geringe Lungenveränderungen bewirken konnte.

Neben der zuerst allgemein angenommenen „Säuretheorie“, die nur wenig befriedigen konnte, wurden andere „Losttheorien“ aufgestellt, wobei nach Flury (7) hauptsächlich folgende Momente herangezogen wurden:

1. Zahl, Stellung und Abspaltbarkeit der Chloratome.
2. Die Reaktion mit Eiweiß, Aminoverbindungen, Cystin und sonstigen wichtigen Schwefelverbindungen.
3. Die Reaktionsfähigkeit des 2 wertigen Schwefels.
4. Die Eigenschaft des ganzen Moleküls.
5. Die ungesättigte Natur.

6. Die negative Ladung.
7. Adsorptionswirkungen u. dgl. m.

Daß es sich hier aber nicht nur um Zellgifte schlechthin handelt, sondern um spezifische Zellkerngifte, darauf hat Heubner (13) hingewiesen; doch, so sagt Flury weiter: Stoffe, wie Dichloraethylsulfid wirken aber wohl nicht nur auf den Zellkern, sondern vermutlich auf die Bestandteile und Vorgänge der werdenden und wachsenden Zelle nachteilig ein.

Hofmann (14) sieht in der Tatsache, daß das Dichloraethylsulfid dem Cystin der Epidermis sehr lösungsaffin ist, eine Begünstigung für das rasche Eindringen in die Haut.

Nach Muntsch (22) kommt es zur Zerstörung des Zellstoffwechsels durch die chemischen Verbindungen des Dichloraethylsulfids mit den Aminen des Zelleiweißes.

Desgleichen sehen Cashmore und Mc. Combie (1) den Wirkungsmechanismus als auf der Bildung von Reaktionsprodukten mit den Aminosäuren beruhend.

Lustig und Rovida (19), Lillie, Clowes und Chambers (18) vermuten in der intrazellulären Abspaltung von HCl die Wirkung begründet.

Vedder (25) und Arbukle (1) machen die Giftwirkung vom Bestand des ganzen Moleküls abhängig.

Endlich glauben Feldberg und Schilf (5) Resorptionswirkungen des Dichloraethylsulfids in den verschiedensten Körperorganen auf einen histaminähnlichen Stoff zurückführen zu können, den sie als H-Substanz bezeichnen und der in seiner Eigenart zuerst von Th. Leweis beschrieben wurde.

Haßkó und Fülöp (12) machen ebenfalls histaminartige Spaltungsprodukte verantwortlich und führen dafür Versuche am isolierten, überlebenden Dünndarm vom Kaninchen an; an Hand einer langen Versuchsreihe kommen die Verfasser zu der Schlußfolgerung, daß der Inhalt eines Senfgasödems den überlebenden Kaninchendarm zu Kontraktionen anregt, wie das auch durch andere histaminartige Substanzen erreicht werden kann; Senfgas selbst hingegen regt den überlebenden Darm nicht zu solchen Kontraktionen an.

Alle diese Theorien haben bis heute noch keine endgültige Lösung in der Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Kampfgase gebracht.

Die äußerlich und am Sektionstisch sichtbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen an höher organisierten Tieren und beim Menschen sind wohl hinreichend beschrieben; doch, will man der oben erwähnten Frage nach der Theorie des Wirkungsmechanismus näher kommen, so dürften hierfür ganz besonders Ver-

suche an einfacher organisierten Tierformen in Frage kommen.

Sinn und Zweck dieser Arbeit soll es nun sein, zunächst einmal das bereits in der in- und ausländischen Literatur angegebene Material und die daraus gefolgerten Erkenntnisse in kurzen Umrissen und zusammengedrängt wiederzugeben, zum anderen durch eigene Versuche weitere Tierformen auf ihre Brauchbarkeit für derartige Untersuchungen zu prüfen, um damit für spätere Arbeiten auf diesem Gebiet Vorarbeit zu leisten und entsprechende Anregungen zu geben.

2. Versuche mit Dichloraethylsulfid.

Die ersten Versuche an Meerestieren, die zum Zwecke der Klärung der Frage über den Wirkungsmechanismus des Dichloraethylsulfids gemacht wurden, dürften nach Angabe in der Literatur wohl in Amerika vom Chemical Warfare Service angestellt worden sein.

Lillie, Clowes und Chambers (18) verwandten dazu zunächst einmal befruchtete, in der Entwicklung sich befindende Seesterneier von Asterias forbesii, in der Hoffnung, daß sich etwa hier besondere abnorme Veränderungen im Eiprotoplasma, bzw. bei der Zellteilung abspielen würden, zumal das Senfgas vermöge seiner organischen Löslichkeit leicht in das Zellinnere einzudringen vermag. Man hatte gesehen, daß Salzsäure allein, die bekanntlich bei der Hydrolyse des Dichloraethylsulfids in Wasser nach der Formel:

$$S\,(C_2H_4Cl)_2 + 2\,H_2O = (C_2H_4OH)_2\,S + 2\,HCl$$

entsteht, nicht diese charakteristischen Veränderungen im Protoplasma hervorrufen kann. Diese Seesterneier haben nun folgende Vorteile: sie sind lebendes Material mit ganz einfachem, strukturellem Charakter und zu Beginn ihrer Entwicklung einzelne Zellen, gleich an Größe, Gestalt und Verhalten gegenüber äußeren Einflüssen; zwar fanden noch andere Meeresorganismen, wie verschiedenartige freischwimmende Larven von Anneliden, Echinodermen und Tintenfischen und kleinere Fische Verwendung, aber die eingehendsten Versuche wurden doch an befruchteten Seesterneiern durchgeführt.

Diese künstlich befruchteten Seesterneier sollten nun namentlich zur Feststellung von etwa auftretenden Abnormitäten bei der Zellteilung in den frühen Entwicklungsstadien dienen und wurden zu diesem Zwecke unter Beachtung besonderer Vorsichtsmaßregeln einer wässerigen Senfgaslösung ausgesetzt. Diese Vorsichtsmaßregeln erstreckten sich namentlich auf Wahrung gleicher Temperaturhöhe und gleichmäßigen Sauerstoffzufuhrs, weil durch Kälte

und Sauerstoffmangel schon normalerweise eine Verzögerung in der Entwicklung dieser Eier eintreten würde.

Als Medium wurde ein $^1/_2$-, $^1/_4$-, $^1/_8$-, $^1/_{16}$- usw. gesättigte wässerige Lostlösung von bestimmter Temperaturhöhe, und als Einwirkungsdauer Zeiten von $^1/_4$ bis 1 Stunde und darüber gewählt. Nach verschiedenen Zeitabschnitten wurden die Eier wieder in normales Meereswasser zurückgebracht und in ihrer Entwicklung mit den entsprechenden Kontrolleiern beobachtet. Dabei zeigte sich nun folgendes: war der Grad der Vergiftung und die Einwirkungsdauer hinreichend, dann unterließen die Eier die Teilung gänzlich und fielen innerhalb weniger Stunden der Auflösung anheim; bei einer weniger starken Vergiftung kam es bei einigen noch zu einer Zellteilung, gewöhnlich aber war diese unregelmäßig, deutlich gehemmt und hörte nach einer gewissen Zeit gänzlich auf, indem sie einer stufenweisen Auflösung der Eier Platz machte. Bei nur leichter Vergiftung kam es zur Bildung von Blastula- und Gastrulaformen, aber weit langsamer, als das normalerweise der Fall wäre; diese Larvenformen waren dann auch typisch unregelmäßig, dickumwallt oder mißgestaltet und ihr Zilienapparat zu schwach, um sie an die Wasseroberfläche zu tragen. — Diese Wirkungsweise des Dichloraethylsulfids war nun gegenüber einer äußerlich applizierten, entsprechend starken Salzsäurelösung, wesentlich verschieden.

Um die Zersetzungsgeschwindigkeit einer Lostlösung bei Zimmer-Temperatur, bzw. deren Giftwirkung zu sehen, machten die Verfasser noch folgende Versuche:

Senfgas bei Zimmertemperatur	Expositionszeiten der Eier in Minuten					
	1	2	4	8	16	32
24 Stunden	N	N	N	N	N	B
1 Stunde	N	N	B	B	B	T
$^1/_2$ Minuten	B	B	T	T	T	T

Dabei bedeutet: N = Eier haben sich normal entwickelt,
B = Entwicklung der Eier beeinträchtigt,
T = Eier tot.

Man sieht also daraus, daß die Toxizität einer Lostlösung bei Zimmertemperatur sehr rasch abnimmt und daher sehr rasches Arbeiten am Platze ist.

Zusammenfassend sagen Lillie, Clowes und Chambers über Seesterneier: Je länger die Expositionszeiten, umso deutlicher

die Vergiftungserscheinungen; das Gift zeigt seine Wirkung stufenweise, gerade als ob die Giftwirkung vom Freiwerden gewisser Verbindungen innerhalb des Protoplasmas abhinge.

Weitere Experimente an niederen Meeresorganismen, wie an den Larven vom Seekobold (lat. Name nicht genannt), von Seesternen, Nereiden, Arenicola und Tintenfischen ergaben alle charakteristische Giftwirkungen: diese Tiere schwammen einige Zeit lang in einer Lostlösung; allmählich schwand ihre Beweglichkeit und sie gingen zugrunde; ähnliche Wirkungen wurden an Spermien beobachtet.

Einige besondere Versuche hinsichtlich der Umsteuerung der Phototaxis bei Arenicolalarven, die normalerweise deutlich positiv phototaktisch reagierten, wurden angestellt; dabei konnte beobachtet werden, daß die Rückkehr zur positiven Phototaxis viel länger anstand, als das bei einer entsprechenden Salzsäurelösung der Fall war. Dieser Umstand nun veranlaßte die Verfasser zu der Annahme, daß die Ursache dieser spezifischen Wirkung des Dichloraethylsulfids auf eine fortwährende Säurebildung des lipoidgebundenen Senfgases innerhalb des Protoplasmas zurückgeführt werden müßte. Bei diesen phototaktischen Versuchen zeigte es sich außerdem noch, daß das Lost außer seiner charakteristischen Giftwirkung auch noch eine narkotische Wirkung besitzt, wie das bei anderen lipoidlöslichen Verbindungen der Fall ist.

Abschließend wurden noch Vitalfärbungen und direkte Zellinjektionen an Seesterneiern gemacht; dabei zeigte sich, daß lostvorbehandelte Eier sich zwar anfänglich wie die Kontrolleier färbten, nach Ablauf einer Stunde aber in den behandelten Eiern eine deutlichere Färbung der cytoplasmatischen Granula eintrat. Bei einer Färbung vor der Behandlung konnte ein Unterschied nicht festgestellt werden. — Die direkten Zellinjektionen führten zu den nämlichen Ergebnissen bezüglich der Entwicklungsanomalien, wie sie bei äußerlich einwirkender Senfgaslösung auftraten.

Zusammenfassend kommen die Verfasser zu der Ansicht, daß das Senfgas kraft seiner Lipoidlöslichkeit leicht in das Zellinnere einzudringen vermag, wo es dann zum Freiwerden von HCl kommt.

Über die pharmakologische Wirkung des Dichloraethylsulfids haben Flury und Wieland (8) einige Versuche an Kaltblütern angestellt. Zunächst wurde die Giftigkeit des Zersetzungsproduktes von Lost, das Thiodiglykol, in Lösungen von 1 : 100 000 bis 1 : 500 erprobt, wobei Stichlinge und Kaulquappen ausnahmslos mehrere Tage überlebten. Bei Gründlingen und Stichlingen hingegen, die einer Thiodiglykolchloridlösung von 1 : 15 000 000 ausgesetzt wurden, traten nach einer Stunde deutliche Lähmungserscheinungen ein und nach 4 Stunden gingen sie zugrunde. Bei Ver-

suchen am isolierten Froschherz — Grenzkonzentration war hier 1:1000000 — haben Flury und Busch (8) nachgewiesen, daß sich das Dichloraethylsulfid in seiner Wirkung den Giften der Muscarinreihe anschließt, indem es wie diese eine Reizung der herzhemmenden, nervösen Apparate verursacht.

Vernon Lynch, Smith und Marshall jr. (26) machten Senfgasversuche an kleinen Fischen und fanden, daß bei Zimmertemperatur eine sehr viel stärkere Giftwirkung eintritt als bei niederen Temperaturen. Die Tiere, die einer ¼ gesättigten Dichloraethylsulfidlösung ausgesetzt waren, zeigten bei Zimmertemperatur nach 16—20 Stunden Haemorrhagien an den Flossen und an der Bauchseite, während diese bei Fischen, die kühl aufbewahrt wurden, nicht auftraten. An Hand von Experimenten mit entsprechenden HCl-Lösungen zeigten die Verfasser, daß dieselben Fischarten sowohl bei Zimmertemperatur, als auch bei niederen Temperaturen in gleicher Weise reagierten und kamen daher zu dem Schlußsatz, daß diese Erscheinungen dazu angetan sind, die Theorie der intrazellulären Säurebildung zu erhärten.

In Band 14 von „Medical Aspects of Gas Warfare“ (20) sind noch einige interessante Versuche mit Dichloraethylsulfid an Schnecken wiedergegeben. Zwei Schneckenarten, die rote Waldschnecke (Arion rufus) und die weiße Speiseschnecke (Helix asperosa) wurden einmal direkt mit unverdünntem Lost und zum anderen mit Lostnebel behandelt. Nach dem Betupfen zeigten die Schnecken starke Kontraktionen, Sekretabsonderungen und eine Verfärbung der behandelten Hautstellen; jedoch erholten sich diese Tiere wieder und blieben auch am Leben. Bei der „Vergasung“ kamen die Tiere in eine Art „Gaszelle“; hier zeigten sie anfänglich eine gewisse Aktivität, verschwanden aber dann in ihren Schalen und entzogen sich so einer weiteren Beobachtung; nach 31 Tagen waren alle diese Tiere tot.

Zusammenfassend kam man hier zu dem Ergebnis, daß diese Tiere im Ernstfall keineswegs als „Gasindikatoren“ bzw. „Bodenindikatoren“ Verwendung finden könnten.

Der Vergleich zwischen der pigmentierten Arion rufus und der pigmentlosen Helix asperosa ist weiterhin insofern interessant, als es sich hier zeigte, daß erstere gegenüber der Losteinwirkung widerstandsfähiger war in allen Versuchen, als letztere. Diese Tatsache läßt sich vielleicht in Einklang bringen mit einer Mitteilung von Muntsch (22), daß die Haut der Neger sehr viel widerstandsfähiger ist gegenüber Gelbkreuz als die eines Blonden. Ähnliche Erfahrungen wurden bei den Alliierten (U.S.A.) gemacht.

Nachdem die Versuche an Arion rufus und Helix asperosa ge-

zeigt hatten, daß diese in der freien Natur vorkommenden Organismen als Bodenindikatoren nicht brauchbar sind, ging man dazu über (21), an Kaulquappen, Wasserinsekten (Acilius sulcatus) und Moskitolarven Versuche mit Gelb- und Blaukreuz zu machen, um vielleicht hier günstigere Resultate nach dieser Richtung hin zu erzielen. Bei einer wässerigen Lösung von 1:10 000 konnten auch hier keine einwandfreien Lostwirkungen beobachtet werden, wodurch man zu dem Ergebnis kam, daß der Wert der angewandten Versuchsobjekte als „Gasindikatoren" jedenfalls äußerst zweifelhaft ist.

3. Versuche mit Chlorpikrin.

Eine Reihe von Berichten über Versuche mit Chlorpikrin an niederen Tieren und Kaltblütern findet man in der Literatur mitgeteilt; so erwähnen z. B. Gildemeister und Heubner (11) Versuche von Flury und Maaß, wonach die tödliche Grenzkonzentration der Chlorpikrinvergiftung für Kaulquappen und kleinere Fische bei $2 . 10^{-5}$ Gewichtsprozenten Chlorpikrin gelegen ist und nach Versuchen von Fieger und Loewe die tödliche Dosis für rana esculenta zwischen 1—5 mg Chlorpikrin.

Über die Verwendung von Chlorpikrin bei der Schädlingsbekämpfung vgl. weiter unten.

4. Versuche mit arsenhaltigen Kampfstoffen.

In Ergänzung der Versuche mit arsenhaltigen Kampfstoffen an höheren Tieren fand Flury (6) Prüfungen an kleinen, etwa 1—3 g schweren Fischen als besonders brauchbar und lehrreich, indem bestimmte Grade von Reizwirkungen, namentlich lokaler Art durch das Auftreten von vermehrtem Hautsekret und haftenden Gasbläschen, deutlich zu erkennen sind. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind auf Tabelle II zusammengefaßt.

Auch an Paramaecium caudatum hat der Verfasser Versuche gemacht, da sich diese Organismen gegen manche Stoffe widerstandsfähiger erwiesen, als die mit den empfindlichen Kiemen ausgestatteten Fische. Die Reihenfolge in der Giftwirkung blieb aber die nämliche; vgl. Tabelle III.

Desgleichen hat Flury auch an Nagana-Trypanosomen aus Meerschweinchenblut folgende tödliche Grenzwerte nach einstündiger Beobachtung und bei 37° C erhalten:

Arsensäure	1: 500
Arsenige Säure	1: 5 000
Aethylarsindichlorid	1: 10 000
Phenylarsindichlorid	1: 50 000
Diphenylarsinchlorid	1: 500 000

Tabelle II. Giftwirkung von Arsenverbindungen bei Fischen.

Nr.	Substanz	Formel	Tödliche Grenzkonzentration	Versuchstiere
1.	Arsensäure (Na-Salz)	H_3AsO_4	1 : 300	Bitterlinge, Stishlinge, Ellritzen, Kaulquappen
2.	Neosalvarsan	—	1 : 2000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
3.	Atoxyl	—	1 : 2000	Ellritzen, Bitterlinge
4.	Triphenylarsin	$(C_6H_5)_3As$	1 : 10000	Ellritzen, Stichlinge, Kaulquappen (1 : 15000)
5.	Arsensäure	H_3AsO_4	1 : 4000	Bitterlinge, Ellritzen, Stichlinge
6.	Arsenige Säure	As_2O_3	1 : 2000	Bitterlinge, Ellritzen, Stichlinge
7.	Arsenige Säure (Na-Salz)		1 : 2000	Bitterlinge, Ellritzen, Stichlinge
8.	Arsentribromid	$AsBr_3$	1 : 4000	Kaulquappen
9.	Arsentrichlorid	$AsCl^3$	1 : 4000	Karpfen, Ellritzen Kaulquappen
10.	Methylarsinoxyd	$CH_3 \cdot AsO$	1 : 10000	Stichlinge, Ellritzen
11.	Äthylarsinoxyd	C_2H^5AsO	1 : 15000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
12.	Dimethylarsinoxyd	$(CH_3)_2As_O$ $(CH_3)_2As$	1 : 20000	Karpfen, Ellritzen, Kaulquappen (1 : 100000)
13.	Äthylarsindichlorid	$C_2H_5AsCl_2$	1 : 60000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
14.	Kakidylrhodamid	$(CH_3)As \cdot CN$	1 : 75000	Karpfen, Ellritzen, Kaulquappen (1 : 100000)
15.	Kakidylcyanid	$(CH_3)_2As \cdot CN$	1 : 75000	Karpfen, Ellritzen, Kaulquappen (1 : 100000)
16.	Diäthylarsinchlorid	$(C_2H_5)_2AsCl$	1 : 125000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
17.	Phenylarsindichlorid	C_6H_5AsCl	1 : 500000	Karpfen, Ellritzen, Bitterliege
18.	a-Naphthylarsindichlorid	$C_{10}H_7AsCl_2$	1 : 1000000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge (1 : 10000000)
19.	Diphenylarsinoxyd	$(C_5H_5)_2As_2O$	1 ; 2000000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge (1 : 20000000)
20.	Diphenylarsinchlorid	$(C_6H_5)_2AsCl$	1 : 4000000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge (1 : 40000000)

Tabelle III. **Giftwirkung von Arsenverbindungen auf Parmaecien** (Beobachtungszeit 1 Stunde).

Nr.	Substanz	Tödliche Grenzkonzentration
1	Arsensäure (Natriumsalz)	1 : 200
2	Arsenige Säure (Natriumsalz)	1 : 300
3	Arsensäure (frei)	1 : 1000
4	Arsenige Säure (frei)	1 : 1000
5	Kakodyloxyd	1 : 4000
6	Äthylarsinoxyd	1 : 40000
7	Diäthylarsinchlorid	1 : 50000
8	Diphenylarsinoxyd	1 : 10000000
9	a-Naphthylarsindichlorid	1 : 15000000
10	Diphenylarsinchlorid	1 : 20000009

In Form der organischen Arsenverbindungen wurde das Arsen als außerordentlich giftig für niedere Organismen, namentlich für Insekten erkannt; so fand Flury (6) das Aethylarsindichlorid noch in Verdünnungen, bei denen Blausäure völlig harmlos wirkt, auf Larven, Puppen und Imagines verschiedener Insekten abtötend. Die Ursache der Ätzwirkung der organischen Arsenverbindungen führt Flury zusammenfassend nicht auf die Abspaltung von Säure zurück, sondern auf einen empfindlichen Eingriff in die Fermentreaktionen.

5. Kampfstoffe als Mittel zur Schädlingsbekämpfung.

Wille (27) lenkte die Verwendbarkeit der Kampfstoffe in andere Bahnen, indem er auf ihre Brauchbarkeit als Mittel zur Schädlingsbekämpfung hinwies und nach dieser Richtung hin auch sehr erfolgreiche Versuche lieferte. Es waren das vor allem Versuche am Kornkäfer (Calandra granaria L.), der anderen Giftstoffen gegenüber, besonders auch der Blausäure und deren Derivate, wie namentlich dem Cyklon, wie er sagt „eine einzig dastehende Widerstandsfähigkeit“ entgegensetzt. Für dichtere Kornhaufen und Kornsäcke fand er die notwendige Konzentration bei 40 cm^3/m^3 bei einer Durchgasungszeit von 24 Stunden; er kam zu der Feststellung, daß das Chlorpikrin ein spezifisches Bekämpfungsmittel des Kornkäfers darstellt. — Neben dieser spezifischen Wirkung hat sich das Chlorpikrin nach seinen Angaben weiterhin bewährt durch seine insektizide Wirkung bei anderen tierischen Schädlingen, wie beispiels-

weise bei der deutschen, amerikanischen und orientalischen Schabe, bei der Mehlmotte, beim Mehlkäfer, bei den Wanzen, bei den Raupen des Ringel- und Kiefernspinners, beim Drahtwurm u. a. m.

Im Zusammenhang mit dieser grundlegenden Arbeit von Wille sei hier auch noch auf die Veröffentlichungen von Bertrand (3), Fetscher (9), Feytaud (10) und Piutti (23) hingewiesen.

6. Wirkung einiger Kampfstoffe auf das Bacterium Coli.

Abschließend sei hier noch die Arbeit von Jany und Sellei (15) angeführt, die die Wirkung einiger Kampfstoffe hinsichtlich ihrer Beeinflussung der beiden energieliefernden Hauptprozesse der Zelle: Atmung und Glykolyse, untersuchten. Als Objekt wurde das Bacterium Coli gewählt, weil die durch die Gifte hervorgerufenen Veränderungen an dem besonders lebhaften Stoffwechsel dieses Bacteriums ausgeprägter und deutlicher hervortreten, als am Stoffwechsel normaler Gewebe. Die Verfasser stellten dabei folgendes fest:

Blausäure ist ein spezifisches Atmungsgift mit geringer Wirkung auf die Glykolyse.

Bromcyan wirkt ähnlich wie Blausäure, nur sehr viel schwächer.

Acrolein hatte in verdünnten Lösungen keinen nennenswerten Einfluß auf den Stoffwechsel; erst bei $^1/_{10}$ Molarität trat Beschleunigung der Atmung und Glykolyse ein.

Das Aethylarsindichlorid scheint, obschon Arsenpräparat, im allgemeinen die Eigenschaft zu besitzen die Atmung zu hemmen, hier die Atmung stark zu beschleunigen, bei gleichzeitiger geringer Steigerung der Glykolyse.

Durch Diphenylarsincyanid wird der Stoffwechsel gesenkt, wobei die Tatsache höchst auffallend ist, daß die Glykolyse viel stärker als die Atmung heruntergedrückt wird, was auch wieder ganz im Gegensatz zu den gewöhnlichen Arsenpräparaten steht.

Durch Dichloraethylsulfid tritt bei weitgehender Unterdrückung der Glykolyse eine enorme Steigerung der Atmung ein.

II. Eigene Versuche mit Lost.

Vorbemerkung:

Um in den nachfolgenden Versuchen dauernde Wiederholungen zu vermeiden, die sich auf Zubereitung der Lostlösung und auf die Technik in der Beobachtung beziehen, soll hier folgendes vorweggenommen werden: Die Lostlösung wurde wie folgt hergestellt:

normales Leitungswasser von etwa 10 °C wurde in ein dicht abschließendes Glasgefäß gebracht, das von zerkleinertem Eis umgeben war; nach 1 Stunde war das Wasser auf diese Art und Weise zusammen mit dem Gefäß auf annähernd 0 °C abgekühlt und es konnte das Gelbkreuz, das stets im Eisschrank steht, beigegeben werden. 0,05 ccm Gelbkreuz wurden in der Regel auf 30 ccm Wasser gegeben und dann 2 Minuten lang kräftig durchgeschüttelt; die so entstandene Emulsion wurde hierauf durch ein dreifaches, ebenfalls eisgekühltes Filtrierpapier in ein bereitstehendes, eisgekühltes Gefäß klar filtriert. Das Filtrat wurde dann sofort für die jeweiligen Versuche verwendet. Durch diese Art der Herstellung einer wässerigen Lösung konnte man damit rechnen, daß praktisch keine, oder nur eine ganz geringgradige Hydrolyse eintrat. — Das Gemisch von bereitstehendem Leitungswasser, in dem die Versuchstiere bereits waren und der Lostlösung von etwa 0 °C blieb zusammen mit den Versuchstieren in Zimmertemperatur bei etwa 18—21 °C für die Dauer des ganzen Versuches stehen.

Die Herztätigkeit der Tiere bei den entsprechenden Versuchen wurde unter dem Mikroskop beobachtet.

Als Versuchstiere wurden verwendet:

1. Kaulquappen von Bufo vulgaris,
2. Daphnia magna / Crustaceen,
3. Ostracoden / Crustaceen,
4. Polycelis nigra / Turbellarien.

1. Kaulquappen von 1 cm Länge.

1. Versuchsreihe.

Lösung	Nr. 1.	2,0 ccm	Wasser	+	4,0 ccm	gesättigte	Lostlösung
„	„ 2.	2,5 ccm	„	+	3,5 ccm	„	„
„	„ 3.	3,0 ccm	„	+	3,0 ccm	„	„
„	„ 4.	3,5 ccm	„	+	2,5 ccm	„	„
„	„ 5.	4,0 ccm	„	+	2,0 ccm	„	„
„	„ 6.	4,5 ccm	„	+	1,5 ccm	„	„
„	„ 7.	5,0 ccm	„	+	1,0 ccm	„	„
„	„ 8.	5,5 ccm	„	+	0,5 ccm	„	„

Kontrolltiere: 3,0 ccm Wasser + 3,0 ccm Wasser von etwa 0 °C.

Ergebnis: Sofort bei Zugabe der Lösungen schwimmen die Tiere sehr lebhaft in den Behältnissen umher, verlieren aber dann ihre Beweglichkeit allmählich und je nach den Konzentrationen, und liegen schließlich gelähmt am Boden; nach 30 Minuten werden die Tiere in normales Wasser zurückgebracht und mehrmals ge-

wässert. Die Tiere werden wieder beweglich und schwimmen normal im Wasser.

Der Tod trat ein bei den Tieren in:

Lösung Nr. 1. 70 Minuten nach Zugabe der Lostlösung
„ „ 2. 90 „ „ „ „ „
„ „ 3. 2 Stunden „ „ „ „
„ „ 4. 3 „ „ „ „ „
„ „ 5. 4 „ „ „ „ „
„ „ 6. 5 „ „ „ „ „
„ „ 7. 7 „ „ „ „ „
„ „ 8. 36 „ „ „ „ „

Die Kontrolltiere zeigten keine auffallenden Erscheinungen während einer Beobachtungsdauer von drei Tagen.

2. Kaulquappen von 1,5 cm Länge.

2. Versuchsreihe.

Diese Versuche sollen die Schnelligkeit der Hydrolyse und die Giftigkeit ihrer Spaltungsprodukte zeigen.

Lösung: 110 Tropfen Wasser + 11 Tropfen gesättigte Lostlösung.

Zugabe der einzelnen Tiere in diese Lösungen:

1. sofort nach Zubereitung der Lösung
2. 10 Minuten „ „ „ „
3. 20 „ „ „ „ „
4. 30 „ „ „ „ „
5. 40 „ „ „ „ „
6. 50 „ „ „ „ „

Ergebnis: Mit Ausnahme der Tiere bei Nr. 1., bei denen sich die in Versuchsreihe 1. beschriebenen Lähmungserscheinungen zeigten, erwies sich diese Lösung in den ersten Stunden als unwirksam, später jedoch traten Lähmungserscheinungen ein und zwar bei:

den Tieren in Lösung Nr. 1 nach 30 Minuten
„ „ „ „ „ 2 „ 2 Tagen
„ „ „ „ „ 3 „ 2 „
„ „ „ „ „ 4 „ 4 „
„ „ „ „ „ 5 „ 6 „

Die Tiere in Lösung Nr. 6 blieben über 6 Tage normal in ihren Bewegungen.

Aus diesem Versuch, der noch einige Male wiederholt wurde, geht klar hervor, daß bis zu 30 Minuten eine Lostlösung, bei Zimmertemperatur gehalten, noch eine Giftwirkung, wenn auch nur eine geringe, aufweist, daß aber die Zersetzungsprodukte selbst für Kaulquappen weder lähmend, noch tödlich wirken.

3. Kaulquappen von 1,5 cm Länge.

3. Versuchsreihe.

Bei diesen Versuchen wurden die Tiere während der ganzen Beobachtungszeit nicht in normales Wasser zurückgebracht, sondern bis zum Tode in der Lostlösung bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Lösung Nr.	1.	80	Tropfen	Wasser	+ 40	Tropfen	gesätt.	Lostlös.
„ „	2.	80	„	„	+ 30	„	„	„
„ „	3.	80	„	„	+ 25	„	„	„
„ „	4.	80	„	„	+ 20	„	„	„
„ „	5.	80	„	„	+ 16	„	„	„
„ „	3.	80	„	„	+ 12	„	„	„
„ „	7.	80	„	„	+ 8	„	„	„
„ „	8.	80	„	„	+ 6	„	„	„

Ergebnis: Bei allen Tieren tritt nach Zugabe der Lostlösung eine mehr oder minder starke Lähmung ein, worauf allerdings nach einer gewissen Zeit wieder Bewegung folgt.

Das Versuchsprotokoll von den Tieren in Lösung Nr. 2. lautet z. B.:

2 Minuten nach Zugabe der Lostlösung deutliche Bewegungshemmung; es finden zwar noch Eigenbewegungen statt, aber nur sehr träge. Nach 12 Minuten noch geringe Lebenserscheinungen bei Berührung mit feinem Glasstab. Nach 15 Minuten liegen die Tiere auf dem Rücken. Nach 1 Stunde zeigen sich die ersten Fortbewegungsversuche und nach 2 Stunden führen die Tiere wieder lebhafte Eigenbewegungen aus; starke Defäkation. Nach 4 Stunden liegen die Tiere wie leblos auf dem Rücken, reagieren aber bei kräftigem Berühren mit dem Glasstab noch mit leichteren Zuckungen. Nach 5 Stunden schlägt das Herz nur noch mehr ganz schwach und setzt für einige Schläge aus. Nach 6 Stunden sind die Tiere tot. —

Die Versuchsprotokolle bei den anderen Versuchstieren lauten ähnlich, nur daß mit der Abnahme der Konzentration auch die Lähmungserscheinungen weniger deutlich sind.

Der Tod trat ein bei den Tieren in der Lösung:

Nr.	1.	4	Stunden	nach	Zugabe	der	Lostlösung
„	2.	6	„	„	„	„	„
„	3.	8	„	„	„	„	„
„	4.	12	„	„	„	„	„
„	5.	14	„	„	„	„	„
„	6.	18	„	„	„	„	„
„	7.	48	„	„	„	„	„
„	8.	60	„	„	„	„	„

Die Ergebnisse dieses Versuches weichen nur sehr wenig von denen in Versuchsserie 1. ab, obwohl dort die Tiere nach 30 Min. gewässert wurden. — Dieses Resultat läßt sich also sehr wohl mit den Ergebnissen aus der Versuchsserie 2. in Einklang bringen, demzufolge die Zersetzungsprodukte des Dichloraethylsulfids für Kaulquappen ohne wesentliche Giftwirkung sind.

4. Daphnien.

4. Versuchsreihe:

Lösungen:	Nr. 1.	40	Tropf.	Wasser	+	40	Tropf.	ges. Lostlösung
	„ 2.	40	„	„	+	20	„	„ „
	„ 3.	40	„	„	+	10	„	„ „
	„ 4.	40	„	„	+	5	„	„ „
Kontrollversuch:		40	„	„	+	40	„	Wasser von 0°C.

Ergebnis: Fast augenblicklich mit der Zugabe der Lostlösung werden die ruckartigen Fortbewegungen der Tiere langsamer und hören nach wenigen Sekunden gänzlich auf. Die Tiere lassen sich auf den Boden des Gefäßes absinken und bleiben dort in Rückenlage bewegungslos liegen. Nach 20—30 Minuten beginnen die Tiere wieder sich zu bewegen und die ersten Schwimmversuche zu machen.

Versuchsprotokoll von den Tieren in Lösung Nr. 3: Nach Zugabe der Lostlösung sofortige Lähmungserscheinungen, die bei den größeren Tieren nach 1 Minute und bei den kleineren nach 2 Minuten vollständig sind. Nach 20 Minuten lebhafte Bewegungen der Füßchen und Antennen und erste Fortbewegungsversuche. Nach 30 Minuten sind alle Tiere wieder beweglich geworden, aber die Fortbewegung erfolgt vorwiegend in Rücken- und Seitenlage und unter drehenden und torgelnden Bewegungen. Nach 9 Stunden sind die Tiere noch sehr beweglich, nach 14 Stunden tot.

Der Tod trat ein bei den Tieren in Lösung:

Nr. 1. 7 Stunden nach Zugabe der Lostlösung
„ 2. 9 „ „ „ „ „
„ 3. 14 „ „ „ „ „
„ 4. 24 „ „ „ „ „

Beim Kontrollversuch mit Wasser von etwa 0°C konnten Besonderheiten nicht beobachtet werden.

5. Daphnien.

5. Versuchsreihe.

Dieser Versuch soll ein Sammelergebnis wiedergeben aus einer Reihe von Experimenten, die zur Beobachtung der Herzwirkung

einer Gelbkreuzlösung dienten, und zwar an Daphnien mit einer normalen Herzfrequenz von ungefähr 200 Schlägen/Minute.

Lösung: 40 Tropfen Wasser + 40 Tropfen ges. Lostlösung.

Ergebnis: Sofort bei Zugabe der Lostlösung kommt es zunächst zu einer Art schwacher Exzitation, indem die Tiere für ganz kurze Zeit — nur wenige Sekunden lang — lebhafter im Gefäß umherschwimmen; im Zusammenhang damit kommt es auch gleich nach Zugabe der Lösung zu einem Ansteigen der Herztätigkeit, doch ist es unklar, ob dieser Anstieg in der Schlagzahl nicht etwa auf die rascheren Schwimmbewegungen zurückgeführt werden muß.

Nach dieser anfänglichen „Exzitation" kommt es sehr rasch, innerhalb einer Minute, zu einer Lähmung des ganzen Körpers, wobei auch die Herzschlagzahl von etwa 200/Min. auf 30/Min. absinkt.

Nach etwa 80 Sekunden kommt es dann ganz plötzlich zu einem vorübergehenden diastolischen Herzstillstand; es schlägt das Herz zwar noch einige Male ganz kurz und krampfartig, um aber dann endlich nach etwa 120 Sekunden in Diastole stillzustehen. Jedoch kann von einem vollständigen Herzstillstand nicht gesprochen werden, weil es hin und wieder doch noch zu ganz schwachen, wenn auch sehr undeutlichen Kontraktionen kommt.

Nach etwa 5 Minuten fängt das Herz an sich wieder langsam zu erholen und in Abständen von etwa 20 Sekunden erfolgt dann immer eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Systole.

6 Minuten nach Zugabe der Lösung steigt die Herzschlagzahl auf ungefähr 15/Min. an, jedoch erfolgen die Kontraktionen wie vorher: krampfhaft und unregelmäßig, wobei man bisweilen von einer Art von „Extrasystolen" sprechen könnte.

10 Minuten nach Giftzugabe beginnt das Tier wieder etwas lebhafter zu werden und die Füßchen und Antennen zu bewegen; desgleichen setzen Darmperistaltik und Defäkation ein. Das Herz schlägt, wenn auch unregelmäßig, nun in der Minute etwa 35 mal; nun treten auch die oben erwähnten „Extrasystolen" deutlicher in Erscheinung. Fast periodisch nach 10—15 Schlägen kommt es für 3—5 Sekunden zu einem krampfartigen systolischen Stillstand.

Nach 15 Minuten ungefähr 60 Schläge/Minute, aber weiterhin unregelmäßig und krampfartig.

Nach 18 Minuten ist die Herzschlagzahl auf ungefähr 80/Minute angestiegen; dabei immer noch die Eigentümlichkeit, daß jede Systole verdoppelt ist.

Nach 20 Minuten etwa 100 Schläge pro Minute und Beginn der Fortbewegungsversuche; immer noch Doppelkontraktionen.

Nach 22 Minuten schlägt das Herz fast wieder gleichmäßig, in der Minute etwa 150—160 mal; keine „Extrasystolen" mehr.

Nach 23 Minuten deutliche Fortbewegungsversuche, jedoch in Rückenlage und unter torgelnden Bewegungen.

Nach 24 Minuten etwa 200 Schläge/Minute.

Nach 30 Minuten etwa 250 Schläge/Minute und damit Rückkehr zur normalen Herztätigkeit.

Nach 90 Minuten beginnen die Bewegungen abermals träge zu werden und nach 110 Minuten findet keine Fortbewegung mehr statt.

3 Stunden nach Zugabe der Lostlösung sind die Tiere im allgemeinen tot.

Sobald nun die Tiere ihre Beweglichkeit zum zweiten Male verlieren, d. h. die Lostwirkung nun endgültig einsetzt, beginnt auch die Herztätigkeit wieder abzusinken, indem die Kontraktionen weniger deutlich ausgeprägt sind. Lange bevor Antennen und Füßchen aufhören sich zu bewegen, hört das Herz auf zu schlagen. Hin und wieder kommt es zwar noch zu 3—4 maligen Kontraktionen, die aber dann sofort wieder einem diastolischen Herzstillstand weichen; oft dauert es 1—5 Minuten, bis das Herz wieder 2—3 mal schlägt; mitunter sind dann diese Kontraktionen so schwach und wenig ausgeprägt, daß sie fast übersehen werden.

Von diesem Zustand des Herzstillstandes bis zum endgültigen Tode der Tiere, d. h. also mit anderen Worten: bis zum Aufhören jeglicher Bewegung, auch der der Antennen und Füßchen, vergehen wohl noch 3—6 Stunden, wie das an einer langen Reihe von Versuchsserien festgestellt werden konnte.

Diese Versuche an Daphnienherzen beweisen klar und eindeutig, daß der Gelbkreuzstoff zunächst eine direkte Wirkung auf das Herz ausübt, indem er die Herztätigkeit herabsetzt und schließlich lähmt. Worin aber die zweite, d. h. die eigentliche Herzlähmung mit endgültigem Stillstand begründet ist, ob auf Resorptivwirkungen, oder sonstigen chemischen Veränderungen im Organismus, läßt sich an Hand dieses Versuchsmaterials noch nicht ganz einwandfrei feststellen.

6. Rot- und hellfarbene Daphnien.

6. Versuchsreihe.

Bei den letzten Versuchen mit Daphnien wurde nicht immer streng darauf geachtet, gleichgefärbte Tiere zu verwenden und so kam es, daß neben den ungefärbten auch einige rotgefärbte Daphnien mit der Lostlösung behandelt wurden; dabei wurde festgestellt, daß die rotgefärbten Tiere weit empfindlicher waren gegenüber der Losteinwirkung, als die hellfarbenen. Auch waren die kleineren Exemplare widerstandsfähiger, als die größeren.

Nach einwandfreier Bestimmung gehörten beide Formen zu Daphnia magna, also bestand hierin kein Unterschied.

Herzwirkung bei einer ½ gesättigten Lostlösung:

Die rotgefärbten Tiere verlieren fast augenblicklich nach Zugabe der Lösung ihre Bewegung, während es bei den hellfarbenen bis zu einer halben Minute dauert. — Ist bei den rotgefärbten die Herztätigkeit längst erloschen, so arbeitet das Herz bei den hellfarbenen immer noch deutlich, wenn auch sehr viel langsamer als normal. — Bei der Erholung aus der Lähmung sind es wiederum die hellfarbenen, die die ersten Fortbewegungsversuche machen und normal im Gefäß herumschwimmen. — Beim Eintritt der eigentlichen Giftwirkung sind es abermals die rotgefärbten Tiere, die als erste die charakteristischen trägen Bewegungen zeigen; ebenso tritt der endgültige Herzstillstand bei den Rotgefärbten, unter sonst vergleichbaren Bedingungen, etwa ½ Stunde später ein als bei den Hellfarbenen.

Wie bei der Herzwirkung ist es auch bei der Prüfung der Phototaxis: die rotgefärbten Tiere werden schneller umgesteuert, kehren aber auch langsamer zum normalen Verhalten zurück. —

Nach Krumbach (16) sind es Fettkörper, die diese lebhafte, rötliche Färbung bedingen und die das Zeichen eines guten Ernährungszustandes sind. Dieses Speicherfett umgibt in Form von Strängen oder flockigen Massen die inneren Organe und die Extremitäten. —

Es wäre nun durchaus denkbar, daß das Lost von diesen Lipoiden leicht aufgenommen wird und daß bei solchen rotgefärbten Tieren durch die Anwesenheit dieser Fettkörperchen viel mehr Lost zur Wirkung gelangt, als bei den hellfarbenen. —

7. Würmer (an Polycelis nigra).

7. Versuchsreihe.

Lösungen:	Nr. 1.	5,0	ccm	Wasser	+ 5,0	ccm	gesätt.	Lostlösung
	„ 2.	6,5	„	„	+ 3,5	„	„	„
	„ 3.	8,0	„	„	+ 2,0	„	„	„
	„ 4.	9,0	„	„	+ 1,0	„	„	„
Kontrolltiere:		5,0	„	„	+ 5,0	„	Wasser von etwa 0°C	

Ergebnis: Sofort bei Zugabe der verschiedenen Lostlösungen tritt lebhafte zuckende und schlängelnde Bewegung ein; zuweilen rollen sich die Tiere zusammen. Nach ungefähr 15 Minuten beginnen die Kontraktionen schwächer zu werden, wobei es zur Ausscheidung von Schleim und zelligem Material kommt; der Pharynx wird ausgestülpt. Nach 24 Stunden die meisten Tiere auf der

Seitenkante und zusammengerollt am Boden liegend; abgestoßene Zellhaufen und stark blasige Vorwölbungen an den seitlichen Körperpartien. Die Tiere in Lösung 4 verhalten sich nach 4 Tagen noch normal, zeigen aber bereits an den hinteren Körperpartien einige kleinere, blasige, vorgewölbte „Degenerationsherde".

Der Tod trat ein bei den Tieren in Lösung:

Nr. 1. 24 Stunden nach Zugabe der Lostlösung
„ 2. 48 „ „ „ „ „
„ 3. 108 „ „ „ „ „
„ 4. 144 „ „ „ „ „

In einer weiteren Versuchsserie wurden Tiere aus dem nämlichen Aquarium einer ½ gesättigten Lostlösung für folgende Zeitdauer ausgesetzt: 1 Sekunde, 5, 10, 30, 60 Sekunden, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30 und 60 Minuten; dabei zeigte sich, daß nach 12 Stunden die Tiere, die 60, 30, 20 und 10 Minuten ausgesetzt waren, bereits tot waren; nach 24 Stunden die Tiere, die 5 und 4 Minuten ausgesetzt waren und nach 48 Stunden die Tiere, die 3 und 2 Minuten ausgesetzt waren. Die Tiere, die 60, 30, 10, 5 und 1 Sekunde ausgesetzt waren, überlebten 4 Tage. — Auch hier erwiesen sich die kleineren Versuchsobjekte als weit widerstandsfähiger als die größeren. —

8. Phototaktische Wirkung bei Daphnien.

8. Versuchsreihe.

Aus einer großen Anzahl von Versuchen soll nur der folgende näher beschrieben werden.

Nach Buddenbrock und Studnitz (2) soll sich gerade Daphnia magna ganz besonders zu Phototaxisversuchen eignen, desgleichen auch niedere Krebse, wie beispielsweise die Ostrakoden.

Durch vorhergehende Versuche wurde eine Konzentration ermittelt, bei der die Tiere bei Zugabe der Lostlösung zwar keine Lähmungserscheinungen zeigen, aber doch nach 24 Stunden zugrunde gehen, und somit die Giftwirkung einwandfrei dokumentieren.

Etwa 100 Tiere wurden in ein Gefäß mit 140 ccm Wasser gebracht und zunächst auf ihre normale phototaktische Reaktion geprüft. Zu diesem Zwecke wurden sie eine halbe Stunde lang in einen dunklen Raum verbracht, wo auch die Versuche mit den lostbehandelten Tieren stattfanden. Das Ergebnis im unvergifteten Zustand war eindeutig: Negative Phototaxis. — Dabei wurde auch geprüft, welche Lichtstärken sich am besten verwenden lassen; die

brauchbarste Lichtquelle bestand in einer Osramlampe von 75 bzw. 50 Kerzen. — Als Lichtquellenabstand wurden 50 cm gewählt.

Lösung: 140 ccm Wasser + 7 ccm gesättigte Lostlösung.

Ergebnis: Eine halbe Minute nach Zugabe der Lostlösung Umkehrung der negativen Phototaxis in eine positive. Nach zwei Minuten beginnen einige Tiere die Wasseroberfläche aufzusuchen, während die anderen noch am Boden des Gefäßes verbleiben; nach 5 Minuten sind es bereits 50% und nach 10 Minuten fast 100%, die neben der Umkehrung der Phototaxis auch eine solche in der Geotaxis zeigen.

Bei Beleuchtung von oben schwimmen alle Tiere an die Oberfläche, also zur Lichtquelle hin, bei Beleuchtung von unten schwimmen alle gegen den Boden des Gefäßes. Die Tiere reagieren alle sehr lebhaft und fast augenblicklich auf den Lichtwechsel. Bei langsamer Kreisbewegung schwimmen die Tiere in Richtung der Lichtquelle mit. Bei Verwendung verschieden starker Lichtquellen schwimmen die Daphnien ausnahmslos gegen die stärkere an.

Nach 10 Minuten beginnen die Tiere in ihren Bewegungen träger zu werden, was namentlich bei der Beleuchtung von oben klar zu erkennen ist: die Mehrzahl versucht zwar die Wasseroberfläche zu erreichen, läßt sich aber in halber Höhe absinken, um dann von neuem wieder nach oben zu streben; man merkt deutlich die Neigung gegen die Lichtquelle anzuschwimmen, aber die Tiere „schaffen" es nicht mehr. Bei diesen Lähmungserscheinungen tritt auch das in Versuchsreihe 4 bereits erwähnte Rückenschwimmen auf.

Bis zu 45 Minuten reagieren die Daphnien 100%ig und einwandfrei positiv phototaktisch, aber nicht mehr so rasch und plötzlich wie bisher; jetzt benötigen sie auch immer eine gewisse Zeitspanne, um sich an einen Lichtwechsel zu gewöhnen, bzw. auf einen solchen zu reagieren. Nach 50 Minuten liegen etwa 30% der Tiere in Rückenlage am Boden des Gefäßes, wobei jedoch Füßchen und Antennen in lebhafter Ruderbewegung bleiben.

Nach 60 Minuten beginnen die lebhafteren Tiere — es sind das die kleineren —, etwa 10%, wieder normal, also negativ phototaktisch zu reagieren. Nach 80 Minuten sind es bereits 25% und nach 90 Minuten 75% der Tiere, die nun wieder negativ phototaktisch reagieren.

Nach 2 Stunden liegen alle Tiere in Rückenlage am Boden des Gefäßes; keine deutliche Reaktion mehr auf Lichteinwirkung.

Nach 7 Stunden haben sich die Tiere wieder erholt und es reagieren nun die meisten auffallenderweise, und zwar einwandfrei positiv phototaktisch. — Nach 16 Stunden kein eindeutiges Ergebnis mehr. — Nach 48 Stunden sind 75% der Tiere tot. —

Es kommt also bei Daphnien zu einer zweimaligen Umsteuerung der Phototaxis; es läßt sich wohl nicht von der Hand weisen, daß die zweite Umsteuerung nach 7 Stunden auf anderen Einflüssen beruhen muß, als die eintretende Veränderung des Verhaltens sofort nach Zugabe der Lostlösung. —

9. Über die Phototaxis bei Ostrakoden.

9. Versuchsreihe.

Nach orientierenden Versuchen über die Erträglichkeitsgrenze wurden auch an Ostrakoden Phototaxisversuche gemacht, um zu sehen, ob diese Ergebnisse bei Daphnien dadurch eine Bestätigung erfahren. — Es soll hier ebenfalls nur ein Versuch wiedergegeben werden.

Etwa 100 Tiere wurden in ein Gefäß mit 110 ccm Wasser gegeben.

Lösung: 110 ccm Wasser + 11 ccm gesättigte Lostlösung.

Ergebnis: 1—2 Minuten nach Zugabe der Lostlösung tritt bei allen Tieren eine deutliche Bewegungshemmung ein, wobei die Tiere sich ruhig verhalten und am Boden des Gefäßes liegen.

Nach 15 Minuten beginnen einige sich wieder zu bewegen, die Mehrzahl aber ist noch unbeweglich.

Nach 30 Minuten ist die größte Anzahl wieder sehr lebhaft geworden; es konnte also mit den Reaktionen begonnen werden.

Die Phototaxisprüfungen werden wie bei den Daphnien durchgeführt. — Auch hier zeigt sich eine deutliche Umsteuerung, die sich bis zu 90 Minuten einwandfrei verfolgen läßt.

Nach 3½ Stunden noch reagieren 75% der Tiere eindeutig positiv phototaktisch, wohingegen der Rest bereits wieder normal negativ phototaktisch reagiert. Um hier keiner Sinnenstäuschung zu unterliegen, werden einzelne Exemplare bei wechselnder Beleuchtung genau beobachtet und verfolgt; dabei konnte einwandfrei festgestellt werden, daß es immer dieselben Tiere sind, die negativ bzw. positiv reagieren. Nach 6 Stunden ist das Verhältnis 50:50, nach 7 Stunden reagieren bereits 75% aller Tiere wieder nach der negativen Seite hin und nach 11 Stunden reagieren alle Tiere wieder normal negativ. Nach ungefähr 24 Stunden wird plötzlich wieder, wie bei den Daphnien schon nach 7 Stunden, eine einwandfreie positive Phototaxis festgestellt. — Nach 36 Stunden wird das Bild unklar und damit der Versuch abgeschlossen. — Die Tiere blieben drei Tage am Leben.

10. Kontrollversuche mit Daphnien und Ostrakoden über Umsteuerung der Phototaxis bezügl. der Wirkung von HCl.

10. Versuchsreihe.

1. Versuche mit Daphnien.

Lösung: 140 ccm Wasser + 8 ccm n/10 HCl-Lösung.

Wirkung: Sofort nach Zugabe Umkehrung der Phototaxis; nach 20 Minuten wieder Rückkehr zur normalen Reaktion. Die Tiere bleiben negativ phototaktisch und über 6 Tage lang am Leben.

2. Versuche mit Ostrakoden.

Lösung: 160 ccm Wasser + 8 ccm n/10 Salzsäurelösung.

Wirkung: Nach ½ Minute Umwandlung der negativen Phototaxis in eine positive; nach 20—25 Minuten Zurückkehren zur normalen negativen Phototaxis. Auch die Ostrakoden blieben während einer Beobachtungszeit von 5 Tagen negativ phototaktisch und am Leben. —

Durch diese Kontrollversuche an Daphnien und Ostrakoden, die einer viel höheren Salzsäurekonzentration ausgesetzt wurden, als bei den entsprechenden Lostlösungen errechnet wurde, ließ sich feststellen, daß eine Salzsäurewirkung ausgeschlossen werden dürfte. —

Über eingehende Salzsäureversuche vgl. weiter unten!

11. Salzsäurekontrollen bei den verschiedenen Versuchsobjekten.

11. Versuchsreihe.

Diese Versuche sollten zur Klärung der Frage dienen, ob und inwieweit bei den angestellten Lostversuchen eine Wirkung der Salzsäure beteiligt war. Zu diesen Kontrollversuchen wurden Normalsalzsäurelösungen verwendet.

Ausgangspunkt für die Wahl der zur Anwendung gebrachten Salzsäurekonzentrationen waren p_h-Bestimmungen der bei unseren Versuchen verwandten Lostlösungen; dabei ergab sich unter anderem:

Für eine in der bereits oben geschilderten Weise hergestellten Lostlösung — die Höchstkonzentrationen bei den Tierversuchen waren ½ gesättigt —, die 15 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden war, also weitgehend hydrolysiert war, wurde mit der Gaskettenmethode mit Chinhydron ein p_h-Wert von 3,71 bestimmt. — Eine Verdünnung dieser Lostlösung mit Leitungswasser (Würzburger Wasser!!) im Verhältnis 1:1, die also

den ½ gesättigten Lostlösungen der Tierversuche entsprach, ergab p_h-Werte zwischen 5,6 und 5,9.

Unter Berücksichtigung der von Michaelis (28) festgestellten p_h-Werte für die verschiedenen Salzsäurenormallösungen wurden für die HCl-Kontrollversuche Konzentrationen gewählt, die den bei vollständiger Hydrolyse unserer Lostlösungen erreichbaren Säurewerten nicht nur gleichkamen, sondern sie zweifellos übertrafen.

Als Versuchstiere dienten Kaulquappen, Daphnien, Ostrakoden und Turbellarien (Polycelis nigra), die bis zu 8 Tagen unter Beobachtung blieben.

Während dieser Zeit zeigten sich keinerlei Erscheinungen, die mit den geschilderten Lostwirkungen hätten verglichen werden können.

Das Ergebnis dieser Versuche läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Die Wirkung der Lostlösungen kann nicht allein auf den Gehalt an hydrolytisch abgespaltener Salzsäure beruhen; denn die in den Lostversuchen erzielten Wirkungen ließen sich selbst mit Salzsäurelösungen nicht erreichen, die einen weit stärkeren Säuregrad besaßen, als es bei vollständig hydrolysierter Lostlösung hätte der Fall sein können.

Daraus ist zu folgern, daß dem Lost eine spezifische Wirkung zukommen muß, die die Salzsäurewirkung übertrifft.

C.

Zusammenfassende Besprechung und Ergebnis.

Der erste Teil bringt vor allem eine Zusammenfassung der Literatur über Untersuchungen, die mit Kampfstoffen an niederen Tieren durchgeführt wurden, um den Stand unserer derzeitigen Kenntnisse zu ermitteln; ergänzend ist auf die wichtigsten Wirkungstheorien eingegangen.

Im zweiten Teil sind eigene Versuche geschildert, die mit der Absicht unternommen wurden, die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des wichtigsten Kampfstoffes, des Dichloraethylsulfids, sowie das Problem des Nachweises durch den Tierversuch, einer weiteren Klärung zuzuführen.

Dies ist, abgesehen von rein theoretischem Interesse, auch für Landesverteidigung und Luftschutz von wesentlicher Bedeutung.

Es wurde nachgewiesen, daß die Wirkung des Losts nicht lediglich auf hydrolytischer Abspaltung der Salzsäure beruht, sondern

vielmehr dem unzersetzten Molekül zukommt. Bei Kaulquappen und niederen Krebsen ließ sich als erste Erscheinung eine motorische Lähmung feststellen, die bald wieder vorüberging und wohl als eine Art reversible Narkose durch das lipoidlösliche Gift aufzufassen ist; in dem zweiten Stadium traten dann erst die übrigen mehr oder weniger irreversiblen Schädigungen auf.

Außerdem wurden an Hand einer Reihe von Versuchen die wirksamen Grenzkonzentrationen und tödlichen Konzentrationen bei den angeführten Versuchstieren ermittelt.

Bei Daphnien wurde ein interessanter Unterschied in der Wirksamkeit beobachtet, der auf den verschiedenen Gehalt an Lipoiden zurückgeführt werden dürfte.

Ferner wurde an Daphnien und Ostrakoden erstmalig eine charakteristische Beeinflussung der Phototaxis unter der Einwirkung von Dichloraethylsulfid festgestellt; hierbei zeigte es sich, daß die Umkehr zum normalen Verhalten zum Unterschied von der Salzsäurewirkung, sehr viel langsamer erfolgt. Dieses Verhalten bei den Phototaxisversuchen ist vielleicht zu erklären durch eine schwere und spezifische Schädigung der Kiemen und damit der Atmungsvorgänge.

Außer der narkotischen und erstickenden Wirkung wurde weiterhin eine eigenartige, reversible Herzlähmung bei Daphnien näher beschrieben; dabei kam es im ersten Stadium der Wirkung zu einer Verlangsamung mit vorübergehendem Herzstillstand.

Nach wiederholten Beobachtungen an den verschiedenen Versuchsobjekten scheint für den Verlauf der Giftwirkung die Größe der Versuchstiere nicht ohne Bedeutung zu sein, indem sich die kleineren Individuen durchwegs als weniger empfindlich erwiesen, als die größeren.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der darin angegebenen Literatur keine unerlaubten Hilfsmittel benützt habe.

Hellmuth Beck.

Schrifttum.

1. Arbukle: Dichloraethylsulfide. Chem. Reviews, 15, 425 (1934).
2. Buddenbrock v. W. und Studnitz v. G.: Vergleichendes physiologisches Praktikum. S. 6. Berlin (1936).
3. Bertrand G.: Sur la haute toxicite de la chlorpikrine vis-a-vis de certains animaux inferieurs et sur la possibilite d'emploi de cette substance comme parasiticide. In: Comptes rendus de l'Academie Française 1919, Bd. 168, S. 742.
4. Dörffel und Pöpping: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Haut nach Ätzung mit Dichloraethylsulfid und Mineralsäuren. Virchows Archiv 295, 1 (1935).
5. Feldberg und Schilf: Histamin. Berlin (1930).
6. Flury F.: Lokal reizende Arsenverbindungen. Zeitschr. f. d. gesamte experimentelle Medizin XIII, S. 523 (1921).
7. Flury F.: Die toxikologischen Grundprobleme der Kampfstoffwirkung. Der deutsche Militärarzt, 3, S. 56 (1938).
8. Flury F. und Wieland: Die pharmakologische Wirkung des Dichloraethylsulfids. Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin XIII, S. 370 (1921).
9. Fetscher R.: Chlorpikrin zur Schädlingsbekämpfung. Die medizin. Welt. Nr. 37 (1927).
10. Feytaud I.: Sur la destruction des Termites par la chlorpikrine. In: Cpt. rend. hebdom. des seances de l'academie des sciences. T. 171, Nr. 8, S. 440 (1920).
11. Gildemeister M. und Heubner W.: Die Chlorpikrinvergiftung. Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin XIII, 291 (1921).
12. Haßko A. und Fülöp L.: Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Senfgases. Arch. f. Tierheilkunde 73, 409 (1939).
13. Heubner W.: Kampfgasvergiftungen. Jahresbericht über die ges. Physiologie, S. 309 (1920).
14. Hofmann K.: Grenzen der Giftwirkungen. Sitzg.-Ber. d. Preuß. Akad. d. Wiss. S. 447 (1934).
15. Jany J. und Sellei C.: Über die Wirkung einiger giftiger Gase auf den Stoffwechsel der Zelle. Biochem. Zeitschr. 275, S. 234 (1935).
16. Krumbach: Handbuch der Zoologie. Bd. 3,1, S. 310 (1926/27).

17. Laqueur E. und Magnus R.: Experimentelle Pathologie der Phosgenvergiftung. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. XIII, S. 31 (1921).

18. Lillie, Clowes und Chambers: On the penetration of dichlorethylsulfide (mustardgas) into marin organism, and the mechanism of its destructive action of protoplasma. Journ. Pharm. and exp. Ther. 14 (1919).

19. Lustig und Rovida: Nozioni praktike sugli effeti del solfore dietile bichlorurato. Sperimentale 84, 185. Zit. Ronas Ber. ges. Physiol. 58, 186 (1931).

20. Medical Aspects of Gas Warfare. Bd. 14, S. 761 (1926).

21. Medical Aspects of Gas Warfare. Mustard-Gas-Defense, Bd. 14, S. 723 (1926).

22. Muntsch: Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen. S. 73 (1936).

23. Piutti A.: Sur l'action de la chlorpikrine sur les parasites du ble et sur les rats. In: Cpt. rend. hebdom. des seances de l'acad. des sciences. Bd. 170, S. 854 (1920).

24. Richters: Tiere im chemischen Krieg. 4. Aufl. (1939).

25. Vedder E. B.: The medical aspects of chemical Warfare. Williams A. Wilkins Comp. Baltimore (1925).

26. Vernon Lynch H. W., Smith and Marshall Jr.: On Dichlorethylsulfide. Journ. Pharm. and exp. Ther., 12, S. 265 (1919).

27. Wille J.: Chlorpikrin in der Schädlingsbekämpfung. Zeitschr. f. ang. Entomologie 7—8, S. 296 (1920—1921).

28. Michaelis L.: Die Wasserstoffionenkonzentration. S. 23. Berlin (1914).

29. Wagler E.: Branchiopoda. In: Kükenthal-Krumbach. Handbuch der Zoologie. Band 3, 1, S. 310 (1926/27).

Lebenslauf.

Geboren am 30. August 1912 in Blienshofen/L.R. Ehingen a. D. (Württ.) als Sohn des Gutsbesitzers Georg Beck und seiner Frau Katharina, geb. Blind, besuchte ich nach fünf Jahren Volksschule das humanistische Gymnasium in Straubing und Bayreuth. Nach dem Abitur 1933 in Bayreuth widmete ich mich im W.S. 33/34 dem Studium der Veterinärmedizin und studierte alle 9 Semester in München. Im Dezember 1938 legte ich in München mein Staatsexamen ab.

Seit dem 1. Januar 1939 war ich in Würzburg drei Monate lang am Schlachthof tätig; anschließend vollendete ich hier meine Dissertation.